

Obgleich sich die Intensitäten von PFT- $^{13}\text{C}$ -NMR-Resonanzen nicht zur quantitativen Bestimmung eignen, können sie bei chemisch ähnlichen Kohlenstoffatomen zur groben Abschätzung von Gleichgewichten dienen. Demnach liegen bei Raumtemperatur in wäßriger Lösung 20–30% *cis*- und 80–70% *trans*-Boc-Pro-NH<sub>2</sub> vor.

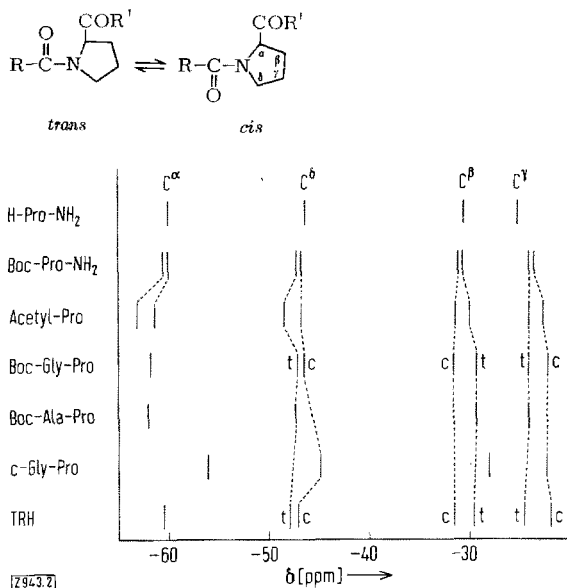


Abb. 2.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Strichspektren substituierter Proline (bezogen auf TMS = 0). Angegeben sind nur die Signale der Kohlenstoffatome des Prolinrings. Alle Werte mit Ausnahme von c-Gly-Pro (DMSO) wurden in Wasser bestimmt. t = *trans*, c = *cis*.

Die Zuordnung der Signale zum *cis*- oder *trans*-Isomeren gelingt aufgrund des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums von Boc-Gly-Pro. Aus  $^1\text{H}$ -NMR-Untersuchungen<sup>[3]</sup> ist bekannt, daß diese Verbindung in Lösung zu 70–80% als *trans*-Isomeres vorliegt. Im PFT- $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Boc-Gly-Pro sind daher die intensiveren Resonanzen der Prolinkohlenstoffatome dem *trans*-Isomeren zuzuordnen.

Außerdem muß die Lage der Signale der Prolinkohlenstoffatome im cyclischen Glycyl-prolin charakteristisch sein für *cis*-isomere Proline.

Aufgrund dieser Befunde lassen sich die Resonanzen der C $^{\alpha}$ -, C $^{\beta}$ -, C $^{\gamma}$ - und C $^{\delta}$ -Atome der Prolinringe der in Abbildung 2 zusammengestellten Verbindungen eindeutig dem *cis*- oder *trans*-Isomeren zuordnen.

Abbildung 2 zeigt ferner, daß Boc-Ala-Pro in wäßriger Lösung nahezu ausschließlich als *trans*-Isomeres vorliegen muß. Aus den Intensitäten der Resonanzen von Acetylprolin folgt, daß sich in wäßriger Lösung bei Raumtemperatur ein *cis-trans*-Isomerie-Gleichgewicht von ungefähr 1:1 einstellt.

Diese Befunde gestatten den Schluß, daß TRH in Wasser zu 10–20% als *cis*- und zu 90–80% als *trans*-Isomeres vorliegt. Vor kurzem ist eine  $^1\text{H}$ -NMR-Untersuchung von TRH publiziert worden<sup>[4]</sup>. Selbst mit einem 250-MHz-Spektrometer gelang es nicht, die *cis-trans*-Isomerie nachzuweisen.

Eingegangen am 11. Oktober 1973 [Z 943]

[1] K. Zech, Dissertation, Universität Tübingen 1973.

[2] E. Breitmaier, G. Jung u. W. Voelter, Angew. Chem. 83, 659 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 673 (1971); E. Breitmaier u. W. Voelter:  $^{13}\text{C}$ -NMR Spectroscopy. Verlag Chemie, Weinheim, im Druck.

[3] C. M. Deber, F. A. Bovey, J. P. Carver u. E. R. Blout, J. Amer. Chem. Soc. 92, 6191 (1970).

[4] S. Femandjian, P. Pradelles, P. Fromageot u. J. Dunand, FEBS Lett. 28, 156 (1972).

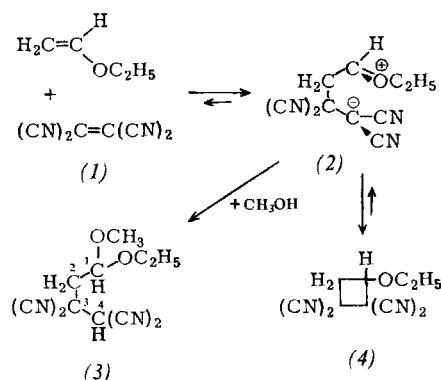
[5] O. Oster, Dissertation, Universität Tübingen 1973.

## Abfangen des 1,4-Dipols bei der 2+2-Cycloaddition des Tetracyanäthylens an Enoläther

Von Rolf Huisgen, Reinhard Schug und Gerd Steiner<sup>[\*]</sup>

Die zu Cyclobutanen führenden 2+2-Cycloadditionen des Tetracyanäthylens (1) an *cis-trans*-isomere Enoläther sind nicht von hoher Stereospezifität<sup>[1]</sup>; die rotationsfähige Zwischenstufe bildet sich dabei in reversibler Reaktion<sup>[2]</sup>. Die Additionen von (1) an mehrere Enoläther vollziehen sich in Acetonitril 2600- bis 29000mal rascher als in Cyclohexan<sup>[3]</sup>; aus der Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstante von der Solvenspolarität und den Dipolmomenten der Reaktanten berechnet man Dipolmomente der Übergangszustände, die 2/3 der für die Zwitterionen des Typs (2) geschätzten Werte betragen<sup>[3]</sup>. Auch der Einfluß struktureller Variation des Enoläthers auf die Geschwindigkeitskonstante<sup>[4]</sup>, die Aktivierungsparameter<sup>[5]</sup> und die Lösungsmittelabhängigkeit des Aktivierungsvolumens<sup>[6]</sup> weisen auf die zwitterionische Zwischenstufe dieser 2+2-Cycloadditionen von (1).

Da kinetische Befunde einen Reaktionsmechanismus nie zu beweisen, sondern stets nur andere denkbare Wege auszuschließen vermögen, erstrebten wir eine chemische Evidenz durch Abfangen der Zwischenstufe, wobei das Abfangreagens sich nicht mit den Reaktanten vereinigen darf. Alkohole erwiesen sich als geeignet; (1) ist genügend stabil in reinen Alkoholen in der Kälte<sup>[\*\*]</sup>.



Schema 1

Während sich (4) aus (1) und Äthyl-vinyläther im aprotonischen Medium quantitativ bildet<sup>[7]</sup>, gelangt man bei der Reaktion in eiskaltem Methanol zu 70% des 1:1:1-Addukts (3) neben 30% (4) (Schema 1) [ $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) von (3):  $\tau = 6.56$  (s,  $\text{OCH}_3$ ),  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  als  $\text{ABX}_3$ -System

Tabelle 1. Acetalische 1:1:1-Abfangprodukte vom Typ (3) aus Enoläthern, Tetracyanäthylen und Alkoholen.

Enoläther	Alkohol	1:1:1-Addukt		
		Fp [°C]	$\tau_{1-H}$	$\tau_{4-H}$
Äthyl-vinyläther	Äthanol	Öl	5.17	4.93
Äthyl-vinyläther	Methanol	Öl	5.23	4.96
Äthyl-propenyläther	Äthanol	60–61	5.45	4.71
Methyl-propenyläther	Methanol	92–93	5.63	4.81
Äthyl-propenyläther	Methanol	{ 52–54 95–96	5.57	4.77
Methyl-propenyläther	Äthanol		5.56	4.79
Methyl-propenyläther	Isopropanol	99–100	5.32	4.31
Methyl-propenyläther	tert.-Butanol	117–120	5.21	4.22
1-Äthoxy-isobuten	Äthanol	79–80	5.63	4.70
2H-3,4-Dihydropyran	Äthanol	109–110	5.41	4.55

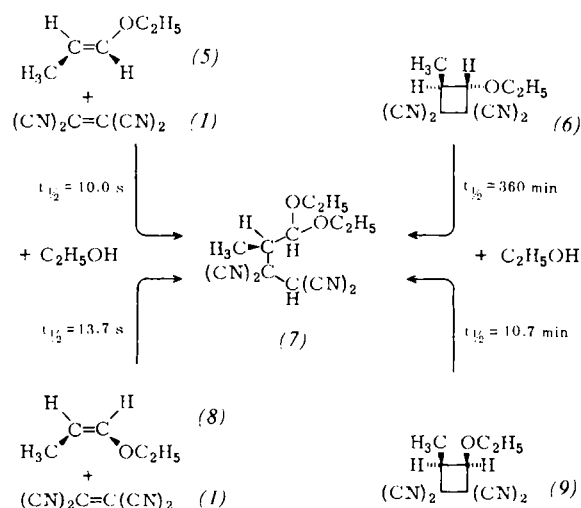
[\*] Prof. R. Huisgen, Dipl.-Chem. R. Schug und Dr. G. Steiner  
Institut für Organische Chemie der Universität  
8 München 2, Karlstraße 23

[\*\*] R. H. dankt Dr. H. E. Simmons, E. I. Du Pont de Nemours and Co., Wilmington (USA), für einen diesbezüglichen Hinweis im Juli 1971.

bei 6.26, 6.37 und 8.73; 4.96 (s, 4-H), 5.23 (t, 1-H), 7.42 (d, 2-H<sub>2</sub>)]. Dank der Acidität des 4-H löst sich (3) in wäßrigem Natriumcarbonat und wird durch Säure wieder abgeschieden. Analog gewinnt man die acetalischen Abfangprodukte der Tabelle 1 aus diversen Enoläthern und (1) mit Alkoholen; die 1:1:1-Addukte sind durch Elementaranalyse und Spektren charakterisiert.

Wird wirklich die zwitterionische Zwischenstufe (2) durch Alkohol abgefangen oder geht das Acetal (3) aus der Alkohololyse des Cyclobutans (4) hervor? Tatsächlich wird (4) von Methanol in (3) übergeführt, aber in langsamerer Reaktion, die vermutlich über den gleichen 1,4-Dipol (2) stattfindet. Schon früher beschrieben wir die langsame Gleichgewichtseinstellung der *cis-trans*-isomeren Cyclobutane (6) und (9) im polar-aprotonischen Acetonitril<sup>[1]</sup>. In Schema 2 sind die Halbreaktionszeiten bei 25 °C für die Umsetzungen von (1) mit *trans*- und *cis*-Äthyl-propenyläther (5) bzw. (8) in Äthanol (0.25 mol/l; Photometrie des orangefarbenen Charge-transfer-Komplexes von (1) mit Äthanol) und für die NMR-spektroskopisch verfolgte Äthanololyse von (6) und (9) zusammengestellt.

Das acetalische Addukt (7) bildet sich aus (5) und (8) mit (1) 2200- bzw. 47mal rascher als durch Äthanololyse der epimeren Cyclobutane (6) bzw. (9). Äthanol fängt somit eine *Zwischenstufe* auf dem Weg der 2+2-Cycloaddition von (1) an Enoläther ab.



Schema 2

Ein letzter Einwand: Vielleicht werden die acetalischen 1:1:1-Addukte nicht aus den 1,4-Dipolen vom Typ (2), also durch Abfangen von Zwischenstufen der Cyclobutan-Bildung, sondern auf einem unbekannten (allerdings schwer vorstellbaren) Weg aus den drei Komponenten gebildet. Wäre das der Fall, dann müßte dieser Weg so rasch sein, daß er die 2+2-Cycloaddition unterdrückt, denn die Cyclobutane unterliegen viel langsamerer Ringöffnung in Alkohol. Kinetische Messungen lehren, daß Enoläther sich mit (1) in Alkoholen sogar *langsamer* umsetzen als für die 2+2-Cycloaddition anzunehmen ist. Die erwarteten Werte gründen sich auf die linearen Beziehungen von  $\log k_2$ <sup>[3]</sup> mit dem empirischen Parameter  $E_T$  der Solvenspolarität<sup>[8]</sup>. Nach der Extrapolation z.B. für 2H-3,4-Dihydropyran sollte die Reaktion mit (1) in Äthanol und Methanol 38- bzw. 880mal rascher sein als in Acetonitril. Wie Tabelle 2 zeigt, weisen vier Enoläther in Alkoholen kleinere Geschwindigkeitskonstanten auf als in Acetonitril. Dieses Zurückbleiben der Geschwindigkeitskonstante in Alkoholen wird häufig bei spezifischer Solvation eines Reaktanten durch OH-Verbrückung mit Alkohol beobachtet<sup>[9,10]</sup>.

Tetracyanäthylen (1) und Enoläther in Alkohol liefern bei kinetischem Reaktionsabschluß das Acetal als Abfangprodukt und das 2+2-Cycloaddukt nebeneinander. Die Geschwindigkeitsverhältnisse der vom Zwitterion des Typs (2) ausgehenden Reaktionen, also  $k_A[\text{Alkohol}]/k_{\text{Cyc.}}$ , hängen von der

Tabelle 2. Geschwindigkeitskonstanten der Reaktionen von (1) mit Enoläthern in Alkoholen (zu Dialkylacetalen) und in Acetonitril (zu 2+2-Cycloaddukten) bei 25 °C.

Enoläther	Solvens	$10^2 k_2$ [l·mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]
2H-3,4-Dihydropyran	Methanol	0.38
	Äthanol	0.21
<i>cis</i> -Methyl-propenyläther	Acetonitril	0.70
	Äthanol	0.93
<i>trans</i> -Methyl-propenyläther	Acetonitril	50
	Äthanol	0.79
1-Äthoxyisobuten	Acetonitril	41
	Methanol	33
	Äthanol	21
	Acetonitril	63

Struktur des Enoläthers und des Alkohols ab; man findet für die *cis*-Form (*trans*-Form) des Methyl-propenyläthers bei 0 °C folgende Werte für das Verhältnis Acetal/Cyclobutan: in Methanol 12.3 (2.3), in Äthanol 5.3 (2.3), in Isopropylalkohol 4.6 (1.4) und in *tert*-Amylalkohol 1.4 (0.59).

Eingegangen am 25. Oktober 1973 [Z. 946a]

- [1] R. Huisgen u. G. Steiner, J. Amer. Chem. Soc. 95, 5054 (1973); vgl. die Versuche mit (1) und *cis*-Anethol: P. D. Bartlett, Quart. Rev. Chem. Soc. 24, 473 (1970).
- [2] R. Huisgen u. G. Steiner, J. Amer. Chem. Soc. 95, 5055 (1973).
- [3] G. Steiner u. R. Huisgen, J. Amer. Chem. Soc. 95, 5056 (1973).
- [4] R. Huisgen u. G. Steiner, Tetrahedron Lett. 1973, 3763.
- [5] G. Steiner u. R. Huisgen, Tetrahedron Lett. 1973, 3769.
- [6] F. K. Fleischmann u. H. Kelm, Tetrahedron Lett. 1973, 3773.
- [7] J. K. Williams, D. W. Wiley u. B. C. McKusick, J. Amer. Chem. Soc. 84, 2210 (1962).
- [8] K. Dimroth, C. Reichardt, T. Siepmann u. F. Bohlmann, Liebigs Ann. Chem. 661, 1 (1963); C. Reichardt, Lösungsmittelleffekte in der organischen Chemie, Verlag Chemie, Weinheim 1969.
- [9] Substitution von 4-Nitrohalogenbenzolen mit Piperidin: H. Suhr, Chem. Ber. 97, 3277 (1964).
- [10] Additionskonstanten von sek. Aminen an Acetylen-carbonsäureester: B. Giese u. R. Huisgen, Tetrahedron Lett. 1967, 1889.

## Zur Konformation der zwitterionischen Zwischenstufen aus Tetracyanäthylen und Alkyl-propenyläthern

Von Rolf Huisgen, Reinhard Schug und Gerd Steiner<sup>[\*]</sup>

Bei der Addition von Äthanol an die Zwitterionen (3) und (6), die aus *cis*- (1) bzw. *trans*-Propenyl-methyläther (8) mit Tetracyanäthylen (TCNE) hervorgehen<sup>[1]</sup>, entstehen die Acetale (4) und (7), die zwei Chiralitätszentren (C-1 und C-2) besitzen. Überraschenderweise vollzieht sich die Äthanol-Anlagerung stereospezifisch. Der *cis*-Propenyläther (1) gibt mit Äthanol bei 0 °C 84% der Acetale (4) und (7)<sup>[1]</sup> im Verhältnis 18:1 neben 16% des *cis*-Cyclobutans (2) (Schema 1). Die Umsetzung ist nach 15 min abgeschlossen; die NMR-Analyse erfaßt die Produkte des kinetischen Reaktionsabschlusses.

[\*] Prof. R. Huisgen, Dipl.-Chem. R. Schug und Dr. G. Steiner  
Institut für Organische Chemie der Universität  
8 München 2, Karlstraße 23